

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
総括研究報告書

神経免疫疾患の診断・重症度分類・ガイドラインの妥当性検証・改定と全国調査による患者 QOL の改善の検証

研究代表者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授

研究要旨

担当する7つの神経免疫疾患（1：重症筋無力症（MG）、2：多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）、3：慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）、4：クロウ・深瀬症候群、5：アトピー性脊髄炎、6：アイザックス症候群、7：ビッカースタッフ脳幹脳炎）について診断基準・重症度分類、全国調査（診療実態調査）、診療ガイドラインの整備を行った。7疾患における診断基準、重症度分類については達成した。MGについては全国調査の解析を終了し、現行診療ガイドラインの改訂を行った。MSの全国調査の解析を終了し、ガイドラインの改訂を進めている。CIDP/MMNについて現行ガイドラインの妥当性検証・改訂を進めており、全国調査も行った。また難病プラットフォームを利用した長期縦断的疾患レジストリの構築を進めており、難病プラットフォームへの申請を行い、CIDP/MMNの入力システム構築を終了した。さらに新規難病指定の可能性のある疾患としてランバート-イトン症候群、自己免疫介在性脳炎・脳症、肥厚性硬膜炎の疾患概要、診断基準、重症度分類を策定し申請を行った。令和3年1月13-14日に、本政策研究班と神経免疫性疾患に関するAMED実用化研究班9班との合同班会議を開催し情報交換・共有を行った。

A. 研究目的

本研究では本難治性疾患克服研究事業において長年研究が継続された神経免疫疾患のうち、指定難病（括弧内は告示番号、患者数）である7疾患を対象として政策研究を行う：

1)重症筋無力症（MG）（11、約29000人）、2)多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）（13、約19000人）、3)慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）（14、約4300人）、4)クロウ・深瀬症候群（16、約390人）、5)アトピー性脊髄炎（116、約50人）、6)アイザックス症候群（119、約100人）、7)、ビッカースタッフ脳幹脳炎（128、約70人）。これらの疾患の病態解明、治療の進歩、行政・社会的支援の整備により予後は改善しているものの、未だ難治例は多く、また寛解の維持に高額医療（生物学的製剤、免疫グロブリン療法）が必要であり医療経済を効率化する問題点も残されている。本研究では各疾患において診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改定を行うのみならず、全国調査による疫学・病態変遷、治療による疾患アウトカムの変化の評価・検証、難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの構築、関連学会（日本神経学会、日本神経免疫学会）・患者会との連携、関連す

るAMED研究班との合同班会議を行うことにより、厚生労働省の政策が、患者の予後や経済的負担を含めたQOLにどのような変化をもたらしているかをオールジャパン体制で多方面から明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

各疾患において、全国調査（アイザックス症候群、CIDP、MOG抗体関連疾患）、診療ガイドラインの作成（MG、MS、CIDP/MMN、クロウ・深瀬症候群、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症）、レジストリ構築（MG、MS、CIDP/MMN、クロウ・深瀬症候群）、診断基準と重症度分類策定（LEMS、クロウ・深瀬症候群、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症、アイザックス症候群、ステイッフパーソン症候群）、追加指定難病申請（LEMS、免疫介在性脳症、特発性肥厚性硬膜炎）を行った。

（倫理面への配慮）

全国調査に関しては連結可能匿名化データを用いて行った。

C. 研究結果

MG等（（幹事：吉川弘明、担当者：鵜沢顕之、園生雅弘、村井弘之、本村政勝、横田隆徳）：MGとランバート・イトン筋無力症（LEMS）の

全国疫学調査の結果は本グループによりR元年に行われており、その解析を終了し研究成果を公表予定である。診療ガイドラインの改訂作業を行い、R4年5月に発刊予定となった。ランバート・イートン症候群 (LEMS) の疾患概要・診断基準・重症度を確立し、R2年度に追加指定難病として申請した。難病プラットホームなどを利用した疾患レジストリの立ち上げについて検討を進めている。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。全国疫学調査2018のデータを用いてMGの自己抗体別の臨床情報が解析され、MG患者では自己抗体別に、治療方針選択や予後判定をするのが望ましいことが報告された(吉川)。また本邦のLEMSの腫瘍合併の有無による臨床像の解析が行われ、腫瘍合併例は男性に多く、非腫瘍合併例は女性に多かったが、腫瘍の有無で臨床症状、検査結果に差は認めないことが報告された(吉川)。国内多施設でのエクリズマブ使用症例の病態生理研究の結果、AChR抗体高値例、Kv1.4抗体陽性例ではエクリズマブが著効する可能性が報告された(村井)。アミノ酸固定化カラムの免疫グロブリン吸着率を比較解析し、トリプトファン固定化カラムが他のアミノ酸より免疫グロブリンの吸着が良いことが報告された(本村)。治療後早期のAChR抗体減少率がステロイド反応性や予後予測などのマーカーとなりうることが報告された(鶴沢)。疾患活動性の高いMGの胸腺ではプラズマブラストが増加しており重症度と相関しており、病態に関与している可能性が報告された(和泉)。

MS等 (幹事：中島一郎、担当者：荻野美恵子、河内泉、神田隆、吉良潤一、楠進、佐藤泰憲、清水優子、田原将行、中辻裕司、中原仁、新野正明、藤原一男、松井真、山村隆、横田隆徳)：MS、NMOの全国調査はR元年に行われており、R2年に解析を行った。R4年度には生物統計担当者(佐藤泰憲)とともにその設計・調査項目・方法の有用性を検証して結果を公表する。また、R4年度には2010治療ガイドラインの改訂の準備を進めている。MSやNMOでは既存のバイオマーカーが重症度判定や予後の推定、治療反応性の予測などに有用であるが、全国調査により有用性が明らかになったものについては保険収載すべき検査項目として提言する(松井、中辻、中島ら)。R4年度には難病プラットホームを利用した疾患レジストリの立ち上げを進めている(中島)。抗MOG抗体関連疾患については、今後新規難病申請を目指して、全国疫学調査の施行、診断基準・重症度分類を行った(中島)。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。NMOの全国レジストリ構築の準備状況が報告され、運用の開始を予定していることが報告された(中島)。MOG抗体関連疾患(MOGAD)の全国疫学調査の一次調査報告がなされ、有病率は10万人あたり1.34人、罹患率は10万人あたり0.39人と報告された(中島)。また2017年のMS、NMOの全国調査データを解析し、日本人MSの重症度に寄与する因子として、高齢

発症、OCB陽性、喫煙あり、発症2年以内の再発が同定されたことが報告された(磯部)。NMOに対するリツキシマブの多施設共同試験(RIN-1/RIN-2試験)終了後に新規治療薬へ移行した症例の治療経過が報告され、移行後も明らかな再発がなく有効性が維持されていることが報告された(田原)。MOGADにおいて、血清抗体価が陰性でも髄液のみで検出されることがあり、臨床的にMOGADが疑わしい場合は髄液中の抗体価測定も必要であることが報告された(藤原)。MSの認知機能障害にSDMTでの評価が有用で、HRQLや抑うつと相関があることが報告された(新野)。NMOの病変の分布の特徴として、延髄最後野病変、第4脳室近傍病変以外にも脳幹・小脳病変をきたすことがあることが報告された(河内)。MSではグラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、ナタリズマブはSema4A高値MSでも有効であることが報告された(中辻)。MSの高次脳機能障害は9-HTやMRIでの視床容積などと相関していることが報告された(磯部)。シボニモド投与により髄鞘再生が惹起されることが報告された(中原)。NMOSDの末梢血中のcell-free DNAがIFN-1 pathwayを介して病態に関与している可能性があることが報告された(中辻)。PD-1+CD8+T細胞の表現型がMS治療効果を反映していることが報告された(千原)。SPMS患者の腸管内で増加している菌種XがTh17細胞の誘導を介して病勢を悪化させている可能性が報告された(山村)。CD20抗体でB細胞が減少すると血液脳関門の破綻が抑制されるという新規メカニズムが報告された(神田)。NMO、MSの炎症病勢マーカーであるLOTUSを高感度の測定系の樹立が報告された(竹内)。NMOとMSの中枢神経のグリア形態や炎症細胞浸潤の極性は異なっていることが報告された(河内)。MS合併妊娠症例の薬剤使用状況や再発などの臨床経過に関して報告された(清水)。MS治療薬ごとの脳萎縮への抑制効果が検討され、high-efficacy治療が脳萎縮抑制効果が高いことが報告された(横田)。MSとNMOの鑑別を補助する深層学習モデルの構築が報告された(新野)。日本人MSにおける障害進行について解析され、海外と比べ進行型の割合が低いことが報告された(斎田)。シボニモド投与例とフィンゴリモド投与例でのリンパ球サブセットにはNK細胞などの割合に違いがあり、その相違が進行抑制を含む治療効果発現機序に影響を与えている可能性が報告された(清水)。フマル酸ジメチル導入後CD4+CD29+T細胞の低下とCD3-CD16+CD56+NK細胞の増加がみられ、バイオマーカーとして有用な可能性が報告された(中西)。NMOのサトラリズマブ使用症例の臨床経過、免疫動態の変化(IgG低下、補体低下、NK細胞上昇、Th2細胞の減少など)が報告された(海田)。ヘテロ核酸がMSの新規分子標的治療となりうる可能性があることが報告された(横田)。MSに用いられる疾患修飾薬の費用対効果分析の現状と課題について報告された(荻野)。

CIDP/MMN (幹事：三澤園子、担当者：神田隆、

吉良潤一、楠進、小池春樹、佐藤泰憲、園生雅弘、横田隆徳）：R3年度にCIDPの全国調査を行った。8月から一次調査を開始し、3月までに二次調査を修了した。また関連学会（日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経治療学会）と連携して診療ガイドラインの改訂を進めている。難病プラットフォームを利用した疾患レジストリを構築して症例の収集と実態把握の横断研究を計画しており、R4年度にはレジストリを用いた疾患自然歴、治療法の変化、長期予後についての縦断研究を進める予定としている。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。CIDP/MMNガイドライン作成を進めていることと、本邦における新規治療開発の促進と臨床研究の活性化を促す礎になるCIDP/MMN症例レジストリシステムの症例登録が開始されたことが報告された（三澤）。CIDP全国調査一次調査の結果として、CIDPの有病率が10万人あたり3.3人、MMNが10万人あたり0.4人で、CIDPの罹患率は10万人あたり0.36人、MMNが10万人あたり0.05人であることが報告された（三澤）。IgG4サブクラス自己抗体陽性の難治性CIDPに対するリツキサン治療の有効性が報告された（飯島）。CIDP診断におけるEAN/PNS新ガイドラインの電気生理学的診断基準が以前のもものと比較して感度は劣るものの特異度が高くなっており、SEPを応用することで前基準と同様の高い感度が得られることが報告された（園生）。MAG抗体が認識するエピトープには多様性があることが報告された（千葉）CIDP患者の血清中に抗PDC-E2抗体が検出され感覚優位ニューロパチーのバイオマーカーとなりうる可能性があることが報告された（飯島）。CIDPの病理学的検討では、古典的なマクロファージによる脱髄はtypical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensoryいずれの病型でも認められると報告された（小池）。LGI4抗体陽性CIDP臨床像、病態機序が解析され、IVIgが有効であること、亜急性発症であることなどが報告された（吉良）。IgG4抗NF155抗体、抗CNTN1抗体のELISAキットの開発がなされ、CBA法との一致率も良好で臨床応用できる可能性が報告された（吉良）。

クロー・深瀬症候群等（幹事：三澤園子、担当者：佐藤泰憲）：本グループでは令和2年度に立ち上げた全国レジストリ体制を拡充し、今後このレジストリを難病プラットフォームに移行して臨床的分析に有用なデータ収集を行う予定である。この結果に基づき診断基準と重症度分類の妥当性を検証する。診療ガイドライン作成を進めている。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。R3年に治療薬としてサリドマイドが、体外診断薬としてVEGFのELISAキットが承認された。現在、Cochrane database systematic reviewの更新準備及びクロー・深瀬症候群ガイドライン作成が進められていることが報告された（三澤）。

ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症等

（幹事：河内泉、担当者：神田隆、楠進）：本グループでは、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳炎・脳症、肥厚性硬膜炎の研究を行う。自己免疫性脳炎・脳症については診断基準と重症度分類の妥当性検証を実施し、R2年度に新規難病申請を行った。R4年度中に抗NMDA受容体抗体陽性自己免疫性脳炎に焦点を当てた診断基準と重症度分類の策定、全国疫学調査によるエビデンス創出及び診療ガイドライン策定を行う予定である。特発性肥厚性硬膜炎についても診断基準と重症度分類の妥当性検証を実施し、R2年度に新規難病申請を行った。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。免疫介在性肥厚性硬膜炎と自己免疫性脳炎・脳症の診断基準と重症度分類、診療ガイドライン策定に向けた現状と今後の課題が報告された（河内）。GFAPアストロサイトパチーの病理組織学的検討では、血管周囲を主体にT>B細胞の浸潤、マクロファージの活性化がみられ、CD8陽性T細胞の浸潤は明らかではなかったことが報告された（木村）。免疫介在性非行性硬膜炎の臨床的特徴が解析され、ACR/EULAR分類基準の問題点が報告された（河内）。抗NMDAR脳炎患者へのアンケート調査で再発時には限定した症状で発症することや、就業や就学に影響があることが報告された（中嶋）。

アイザックス症候群、スティッフパーソン症候群（幹事：和泉唯信、担当者：佐藤泰憲）：

R3年度にアイザックス症候群の全国調査を行って有病率を明らかにし、診断基準・重症度分類の検証を行う準備を進めている。スティッフパーソン症候群は指定難病に未指定であるため申請を検討する。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。全国調査に基づく、アイザックス症候群・スティッフパーソン症候群の疫学調査の結果が報告され、今後さらなる解析で患者数や臨床像を明らかにし、診断と治療アルゴリズムの確立を目指すことが報告された（和泉）。アイザックス症候群の診断基準と重症度案が提示され、全国調査を実施する予定が示された（和泉）。スティッフパーソン症候群の二次調査により抗GAD抗体陽性例は古典型が多いこと、抗GlyR抗体陽性ではPERMが多いことなどの臨床像が明らかにされた（和泉）。

D. 考察

本研究には疫学・生物統計学、医療経済担当が参加し、厚生労働省の政策が予後や医療経済を含めたQOLにもたらした変化を多面的に明らかにできる。また、全国調査の内容は、難病全般に应用可能なアウトカムメジャーとして、広く利用される可能性がある。

E. 結論

- ・対象とする神経免疫疾患の診療実態、問題点を解決することにより診療ガイドラインが作成・改定される。
- ・高額医療（MG、MS/NMO、CIDP/MMN に対する生物学的製剤・免疫グロブリン療法）の適応が明確化し、医療経済の改善につながる。
- ・患者 QOL の向上が達成される。
- ・AMED 実用化研究班との連携により病態解明・治療法確立が達成され、疾患の克服につながる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表.

- Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Different patterns of brainstem and cerebellar MRI abnormalities in demyelinating disorders with MOG and aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(4):348
- Liu J, Mori M, Zimmermann H, Brandt A, Havla J, Tanaka S, Sugimoto K, Oji S, Uzawa A, Asseyer S, Cooper G, Jarius S, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Masuda H, Uchida T, Ohtani R, Nomura K, Meinel E, Kuempfel T, Paul F, Kuwabara S. Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(4):377-383.
- Asseyer S, Masuda H, Mori M, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Cooper G, Chien C, Duchow A, Schließeit J, Liu J, Sugimoto K, Uzawa A, Ohtani R, Paul F, Brandt A U, Kuwabara S, Zimmermann H G. AQP4-IgG autoimmunity in Japan and Germany: Differences in clinical profiles and prognosis in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021;7(2):20552173211006862.
- Kojima Y, Shibuya K, Uzawa A, Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki Y I, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto Y I, Mizuno T, Kuwabara S. Dispersion of mean consecutive differences in single-fiber electromyography increases diagnostic sensitivity for myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2021;63(6):885-889.
- Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto Y, Mizuno T, Kuwabara S. Rate of change in acetylcholine receptor antibody levels predicts myasthenia gravis outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021 Sep;92(9):963-968.
- Uzawa A, Akamine H, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Sawai S, Kawasaki K, Asano H, Ohyama S, Matsushita K, Mori M, Kuwabara S. High levels of serum interleukin-6 are associated with disease activity in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2021 Sep 15;358:577634.
- Ozawa Y, Uzawa A, Yasuda M, Kojima Y, Onishi Y, Oda F, Kanai T, Himuro K, Kawaguchi N, Kuwabara S. Long-term outcomes and prognostic factors in generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* 2021 Oct;268(10):3781-3788.
- Yamamoto Y, Matsui N, Uzawa A, Ozawa Y, Kanai T, Oda F, Kondo H, Ohigashi I, Takizawa H, Kondo K, Sugano M, Kitaichi T, Hata H, Kaji R, Kuwabara S, Yamamura T, Izumi Y. Intrathymic Plasmablasts Are Affected in Patients With Myasthenia Gravis With Active Disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021 Sep 24;8(6):e1087. Print 2021 Nov.
- 松井尚子、田中恵子、和泉唯信. ステイッフ・パーソン症候群. 中枢神経の自己免疫性疾患ハンドブック. *Brain and Nerve* 73(5): 640-646, 2021
- Yohei Yamamoto et al. Intrathymic Plasmablasts Are Affected in Patients With Myasthenia Gravis With Active Disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8(6): e1087; 2021
- Fukumoto T, Miyamoto R, Fujita K, Murakami N, Matsui N, Izumi Y. Reversible mixed perfusion on ¹²³I-IMP SPECT in anti-AMPA receptor encephalitis: A case report. *J Neurol Sci* 421:117306 2021
- Shimizu F, Ogawa R, Mizukami Y, Watanabe K, Hara K, Kadono C, Takahashi T, Misu T, Takeshita Y, Sano Y, Fujisawa M, Maeda T, Nakashima I, Fujihara K, Kanda T. GRP78 Antibodies Are Associated With Blood-Brain Barrier Breakdown in Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Nov 1;9(1):e1038.
- Koike H, Nishi R, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M. In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an ultrastructural study. *Allergol Int*, in press.
- Koike H, Katsuno M. Emerging infectious diseases, vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2021;12(3)165-170
- Koike H, Nishi R, Ohyama K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M.

- ANCA-associated vasculitic neuropathies: a review. *Neurol Ther* 2022 Mar;11(1):21-38
16. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci* 2021; 42: 4489-4501.
 17. Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci* 2021; 9: 203-210.
 18. Koike H, Chiba A, Katsuno M. Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurol Ther* 2021; 10: 523-537.
 19. Koike H, Katsuno M. Macrophages and Autoantibodies in Demyelinating Diseases. *Cells* 2021; 10: 844.
 20. Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Melanoma cell adhesion molecule expressing helper T cells in CNS inflammatory demyelinating diseases. *Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation*. Aug 24; 8: e1069. 2021
 21. Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Paraneoplastic AQP4-IgG-seropositive NMOSD associated with teratoma: A case report and literature review. *Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 8: e1045.2021
 22. 清水優子. 脱髄性疾患の妊娠・授乳中の治療指針. *日本臨床*.79, 1623-1630. 2021
 23. 清水優子. 多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題—多発性硬化症の妊娠、出産に関わる諸問題と対処法—. 79,473-479. 2022
 24. Takahashi K, Oishi C, Hamada Y, Nishiyama K, Sonoo M. The influence of right-left error in the placement of the Cc electrode in tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs). *Clinical Neurophysiology Practice* 2021 6:215-218
 25. Kurokawa K, Sonoo M, Yamamoto T et al Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy following Ciguatera poisoning. *Muscle Nerve*2022;65(4)E16-18
 26. Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord*. Mar 7; 60: 103730. 2022
 27. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology* 97(1): e1-e12, 2021.
 28. Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol* 2021
 29. Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I. Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord* 56:103222, 2021.
 30. Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Anada R, Matsuda N, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, Nakatsuji Y. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain and Behavior*. 11(5), e02084, 2021
 31. Nukui T, Matsui A, Niimi H, Sugimoto T, Hayashi T, Dougu N, Konishi H, Yamamoto M, Anada R, Matsuda N, Kitajima I, Nakatsuji Y. Increased cerebrospinal fluid adenosine 5'-triphosphate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol* 2021;21(1)255
 32. Ogisu K, Niino M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Optimal indicator for histogram analysis of fractional anisotropy for normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurol Asia*, 2021; 26: 785-793.
 33. Niino M, Fukazawa T, Miyazaki Y, Ura S, Takahashi E, Minami N, Akimoto S, Amino I, Naganuma R, Kikuchi S. Seasonal fluctuations in serum levels of vitamin D in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2021;357:577624.
 34. Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2021;57: 103427.
 35. Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Takahashi T, Kuroda H, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A. White blood cell count profiles in multiple sclerosis during attacks before the initiation of acute and chronic treatments. *Sci Rep*2021 11:22357
 36. Koide K, Sugiyama A, Yokota H, Mukai H, ang J, Nakamura K, Misawa S, Ito S Kuwabara S. Nerve Hypertrophy and Altered Diffusion in Anti-Myelin-Associated Glycoprotein

Neuropathy Detected by Brachial Plexus
Magnetic Resonance Neurography Eur Neurol
28:1-9, 2021

37. Sugiyama A, Yokota H, Misawa S, Mukai H, Sekiguchi Y, Koide K, Suichi T, Matsushima J, Kishimoto T, Tanei Z I, Saito Y, Ito S, Kuwabara S. Cerebral large artery stenosis and occlusion in POEMS syndrome BMC Neurol 21:239,2021
38. Tsuneyama A, Shibuya K, Misawa S, Suzuki Y, Suichi T, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Mario J.Prado, Kuwabara S. Fatigue and activity-dependent conduction block in neuromuscular disorders. Clinical Neurophysiology 7:71-77, 2022
39. Yamasaki H, Futamura N, Funakawa I, Kohara N, Yoshimura S, Motomura M. Two Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Patients with Ameliorated Activities of Daily Living Due to Cholinesterase Inhibitors. Intern Med 2022;61(7)1063-65

2. 学会発表

1. 桑原 聡, CIDP2021 : 改訂国際ガイドラインと治療の動向 第39回 日本神経治療学会学術大会, 2021.10.28, 三重
2. 山本遥平、松井尚子、田中恵子、松井真、桑原聡、和泉唯信. ステッフパーソン症候群の全国調査. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021年10月22日. WEB開催
3. 福元尚子、渡邊充、新野正明、磯部紀子、松下拓也、眞崎勝久、迫田礼子、林史恵、吉良潤一. 日本人多発性硬化症患者における 高次脳機能 (BICAMS) とMRIパラメータとの関連. 第32回 日本神経免疫学会学術集会. 2020年10月. 石川県.
4. Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with multiple sclerosis. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021 年 5 月. 京都府.
5. Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with

multiple sclerosis. 37th ECTRIMS. Oct 2021. Vienna, Austria.

6. 渡邊 充、磯部 紀子、新野 正明、中島 一郎、松下 拓也、酒井 康成、中原 仁、河内 泉、越智 博文、中辻 裕司、中村 好一、中村 幸志、坂田 清美、松井 真、桑原 聡、吉良 潤一. 第5回全国調査からみた多発性硬化症の重症度に寄与する因子の検討. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021/10/21、オンライン開催.
7. 鶴沢 顕之, 血清可溶性ウロキナーゼ受容体濃度は重症筋無力症の重症度スケールと相関する, 第62回日本神経学会学術大会, 2021年5月19-22日, 京都
8. 鶴沢 顕之, 重症筋無力症におけるアフェレシス療法, 第 42 回日本アフェレシス学会学術大会, 2021.10.16, 東京
9. 鶴沢 顕之, MG における分子標的薬の使い方, 第 33 回 日本神経免疫学会学術大会, 2021.10.21, 福岡
10. 鶴沢 顕之, 重症筋無力症に対する分子標的薬治療, 第 39 回 日本神経治療学会学術大会, 2021.10.30, 三重
11. 荻野美恵子 内保連負荷度ランクと内科系技術の適正評価に関する提言 一般社団法人内科系学会社会保険連合編 一般社団法人内科系学会社会保険連合 1-137 2020 東京
12. 河内泉. 神経免疫性疾患の基礎と臨床～視神経脊髄炎・多発性硬化症を中心に～. 第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会(金沢)(オンライン). 2022 年 2 月.
13. Kawachi I. History of B-cell therapy and treatment optimization in Japan. The 13th Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) Virtual Congress 2021. (オンライン). 2021 年 11 月
14. 河内泉. 多発性硬化症の今～脳神経診療の腕のみせどころ～. 第 9 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 (長崎)(オンライン). 2021 年 11 月.
15. Kawachi I. Neurodegeneration in gray matter of MS and NMOSD. Hot Topic 8: Neurodegeneration in demyelinating CNS disease. The 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)(Viena)(オンライン). 2021 年 10 月
16. 河内泉. 視神経脊髄炎の新たな治療戦略と就労両立支援 . 第 39 回日本神

- 経治療学会学術集会 (三重)(オンライン). 2021 年 10 月.
17. 佐治越爾, 中島章博, 柳川香織, 清水宏, 岡本浩一郎, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉. 視神経脊髄炎関連疾患における脳幹・小脳病変の臨床的特徴. 第 33 回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021 年 10 月.
 18. 中島章博, 佐治越爾, 清水宏, 若杉尚宏, 柳村文寛, 柳川香織, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉. Tumefactive demyelinating lesion の臨床免疫病理学的検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021 年 10 月.
 19. Saji E, Kawachi I. Chronic inflammation and disease progression in multiple sclerosis based on a neuropathological view. 第 33 回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021 年 10 月.
 20. Kawachi I. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Neurological Disorders ~What we have learned from NMOSD and MG~. The Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS) 2021 NAGOYA (Nagoya)(オンライン). 2021 年 9 月.
 21. Kawachi I. Autoimmune neurologic disorders ~What we have learned from MS and NMO~. AOCN-NPSICON 2021 (5th Annual National Conference of Neuropathology Society of India (NPSICON 2021) with Asia-Oceanian Society of Neuropathology (AOCN) Congress) (India)(オンライン). 2021 年 9 月.
 22. 河内泉. 多発性硬化症の炎症性グリア変性と神経変性~進行型の病態 update. シンポジウム 多発性硬化症: 再発によらない進行への理解を深める. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 23. 河内泉. 視神経脊髄炎の治療~update 2021. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 24. Saji E, Nakajima A, Wakasugi T, Yanagimura F, Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I. Autoimmune disease comorbidities in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 25. Wakasugi T, Saji E, Nakajima A, Yanagimura F, Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I. Cognitive function and thalamus atrophy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 26. Nakajima A, Saji E, Wakasugi T, Yanagimura F, Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I. Characterization of spinal hypertrophic pachymeningitis based on immunopathological analysis. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 27. Yanagawa K, Saji E, Nakajima A, Yanagimura F, Wakasugi T, Umeda M, Umeda Y, Fujita N, Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I. Management of disease activity and obstetric outcome of pregnancy in a Japanese cohort of MS and NMO. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 28. 河内泉. 神経病理から見た多発性硬化症の炎症と変性. 第 62 回日本神経病理学会 (東京)(オンライン). 2021 年 5 月.
 29. 河内泉. 中枢神経系自己免疫・炎症疾患 (多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 肥厚性硬膜炎, 自己免疫性介在性脳炎・脳症, 神経サルコイドーシス, 神経ベーチェット病). 第 62 回日本神経病理学会. 第 16 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー (東京)(オンライン) 2021 年 5 月.
 30. Shimizu F, Ogawa R, Takahashi T, Takeshita Y, Misu T, Sano Y, Maeda T, Nakashima I, Fujihara K, Kanda T. Blood-brain barrier-breakdown in anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021 年 5 月 19 日
 31. 清水文崇, 古賀道明, 佐藤亮太, 竹下幸男, 佐野泰照, 松影 顕, 藤井菜月美, 前田敏彦, 神田 隆. ギラン・バレー症候群での血液神経関門破綻メカニズムの解析. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀 (Web 開催). 2021 年 10 月 21 日.
 32. 清水文崇, 古賀道明, 佐藤亮太, 竹下幸男, 佐野泰照, 松影 顕, 藤井菜月美, 前田敏彦, 神田 隆. ギラン・バレー症候群での血液神経関門破綻メカニズムの解析. 第 32 回日本末梢神経学会学術集会. 和歌山 (Web 開催). 2021 年 9 月 10 日.

33. Koike H. Pathophysiology of CIDP: Insights into classification and therapeutic strategy. 2022 TNS-PNS Winter Symposium. 2022年2月20日. Taipei, Taiwan.
34. Koike H. Pathology of nodal complex in CIDP. 16th International Congress on Neuromuscular Diseases. 2021年5月21-22, 28-29日. オンライン開催
35. 小池春樹. Case/ATTR アミロイドーシス: 手足のしびれ、下痢/便秘、手根管症候群. 第24回病院総合診療医学会 学術総会. 2022年2月26日. オンライン開催.
36. 小池春樹. 末梢神経疾患の診断と治療 update. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月19-22日. 京都.
37. 小池春樹. Reassemble polyneuropathy according to the ultrastructural characteristics. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月19-22日. 京都
38. Ryotaro Ikeguchi, Yuko Shimizu, et al. Melanoma cell adhesion molecule-expressing memory helper T cells in CNS-demyelinating diseases. 71th American Academy of Neurology Annual Meeting, 2019, Philadelphia
39. 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、山本真守、宮本勝一、新野正明、清水優子、熊ノ郷淳、折笠秀樹、杉本知之、中辻裕司. 多発性硬化症治療における免疫セマホリン Sema4A と DMD 反応性の相関の検討 第62回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都
40. Yamamoto T, Okuno T, Piao JL, Shimizu M, Nukui T, Kohda T, Kinoshita M, Miyamoto K, Hayashi T, Konishi H, Dougu N, Haryuni RD, Nakatsuji Y. Cerebrospinal fluid dsDNA as a biomarker in NMOSD 第62回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都
41. Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Tanaka R, Hirose H, Matsuda N, Anada R, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, Nakatsuji Y. Serum neurofilament light chain as a biomarker for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 第62回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都
42. 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、宮本勝一、新野正明、清水優子、山本真守、熊ノ郷淳、中辻裕司. 多発性硬化症治療における DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検証. 第33回日本神経免疫学会学術集会、2021.10.21-22. 佐賀(Web).
43. Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Eri E, Miyazaki Y, Mifune N. Factors affecting cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. 29th Annual Meeting of the European Charcot Foundation, Web, November 14-18, 2021.
44. 新野正明, 深澤俊行, 宮崎雄生, 浦茂久, 高橋恵里, 南尚哉, 秋本幸子, 網野格, 長沼亮滋, 菊地誠志. 多発性硬化症患者における血中ビタミンD濃度の季節変動. 第62回日本神経学会総会, 京都, 2021年5月22日.
45. 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵理, 長沼亮滋, 網野格, 秋本幸子, 南尚哉, 菊地誠志. AIを用いた多発性硬化症予後予測モデルの研究. 第62回日本神経学会学術大会, 京都, 2021年5月19日.
46. Miyazaki Y. The pathogenic activities of B cells in the central nervous system of MS. 第33回日本神経免疫学会学術集会, Web, 2021年10月21日
47. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 62nd Annual Meeting of Japanese Society of Neurology, (Kyoto, Japan), May 2021 (hybrid).
48. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 37th Congress of European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 2021 (Virtual)
49. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 33rd Annual Meeting of Japanese Society for Neuroimmunology, October 2021 (Virtual)
50. Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Yuya Aotsuka, Ryo Otani, Marie Morooka, Satoshi Kuwabara. Indication of autologous

- stem cell transplantation for POEMS syndrome. 日本神経学会. 2021.5.19-22. 京都
51. 青墳佑弥, 三澤園子, 澁谷和幹, 水地智基, 鈴木陽一, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP に対する維持療法: 有害事象からの検討. 日本神経学会. 2021.5.19-22. 京都
 52. 澁谷 和幹, 常山 篤子, 三澤 園子, 鈴木陽一, 水地 智基, 小島 雄太, 狩野 裕樹, 大谷 亮, 青墳 佑弥, 諸岡 茉里恵, Prado Mario, 桑原 聡. 慢性炎症性脱髄性ニューロパチーにおける感覚神経障害の臨床病型による差異. 第 32 回 日本末梢神経学会学術大会. 2021.9.10. 和歌山
 53. 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP に対する免疫グロブリン維持療法の減量時再発リスク因子の検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 2021.10.21-22. 福岡
 54. 中村圭吾, 澁谷和幹, 水地智基, 常山篤子, 鈴木陽一, 小島雄太, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 青墳佑弥, 関口縁, 三澤園子, 桑原聡. 抗 myelin-associated glycoprotein 抗体関連ニューロパチー: Rituximab 治療反応性因子の検討. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.28-30. 三重
 55. 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP に対する免疫グロブリン維持療法の減量時再発リスク因子の検討: 電気生理学的視点から. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021.12.16-18. 仙台.
 56. 中村圭吾, 澁谷和幹, 水地智基, 池田忍, 小島雄太, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 青墳佑弥, 三澤園子, 桑原聡. 免疫介在性脱髄性ニューロパチーの神経伝導検査・超音波による病態解析. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021.12.16-18. 仙台.
 57. 諸岡茉里恵, 水地智基, 関口縁, 大谷亮, 青墳佑弥, 狩野裕樹, 中村圭吾, 澁谷和幹, 三澤園子, 桑原聡. ギラン・バレー症候群における神経伝導の長期的推移. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021.12.16-18. 仙台.
 58. 三澤 園子. ギラン・バレー症候群・慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー. 日本神経学会. 2021.5.19-22. 京都
 59. 三澤 園子. 【Whole body の観点からみた神経筋疾患の病態】治療への反応から考える POEMS 症候群の病態. 第 32 回 日本末梢神経学会学術大会. 2021.9.10. 和歌山
 60. 三澤 園子. POEMS 症候群. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.28-30. 三重
 61. Daiki Takewaki, Wakiro Sato, Wataru Suda, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Dysbiosis in the Salivary Microbiome as a Promising Biomarker for Early Detection of Multiple Sclerosis. ACTRIMS Forum 2022. 18 September. 2022. Virtual
 62. Daiki Takewaki, Wakiro Sato, Wataru Suda, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Dysbiosis in the Salivary Microbiome as a Promising Biomarker for Early Detection of Multiple Sclerosis. ISNI 2021. 18 September. 2021. Virtual
 63. Daiki Takewaki, Wataru Suda, Wakiro Sato, Hiroaki Masuoka, Lena Takayasu, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Identification of Gut Microbial Species Associated with Multiple Sclerosis Progression. 8th CONGRESS IHMC. 28 June. 2021. Virtual
 64. 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Identification of Gut Bacterial Species Associated with Progression of Multiple Sclerosis. 第 49 回日本臨床免疫学会総会. 2021 年 10 月 28 日. 東京
 65. 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Elucidation of Gut Microbial Species Associated with Multiple Sclerosis Progression. 第 33 回日本神経免疫学会総会. 2021 年 10 月 21 日. 福岡.
 66. 竹脇大貴, 山村隆. The Role of Gut Microbiome in the Progressive Stage of Multiple Sclerosis. 第 33 回日本神経免疫学会総会. 2021 年 10 月 21 日. 福岡.
 67. 吉川弘明, 中村好一, 栗山長門, 村井弘之, 酒井康成, 野村芳子, 足立由美, 岩佐和夫, 古川 裕, 東 昭孝, 松井 真: ランバート・イトン筋無力症候群の全国疫学調査(2018). 第 62 回日本神経学会

- 68. 学術集会 2021.5.19-22. 京都 (Web 開催)
- 69. 吉川弘明：重症筋無力症の疫学-2018年の全国疫学調査より. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021.10.21-22.佐賀 (Web 開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2019-155910

発明の名称：再発寛解型多発性硬化症、二次進行型多発性硬化症、非典型多発性硬化症及び視神経脊髄炎類縁疾患の診断方法、並びに診断用バイオマーカー

出願人：国立研究開発法人国立精神神経医療研究センター，順天堂大学，理化学研究所